

## COMMUNICATIONS

---

### **Activité du 3,5-diiodo-3'-chloro-4'- (p-chlorophénoxy)-salicylanilide sur les formes immatures de *Fasciola hepatica***

par J. F. GUILHON, G. JOLIVET et R. L. CAILLIER (1)

---

Si depuis la publication des travaux de A. RAILLIET, G. MOUSSU et A. HENRY, en 1911, de nombreux corps ont été préconisés pour lutter contre la fasciolose hépatique des Ruminants, avec plus ou moins de succès, il est certain que la plupart d'entre eux ne peuvent que très incomplètement détruire les formes immatures de *Fasciola hepatica* même à des doses élevées, dangereuses, voire mortelles pour l'hôte.

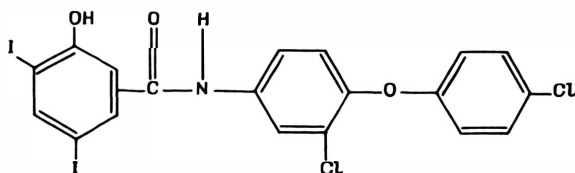
Pour progresser dans la lutte contre la grande douve il est apparu nécessaire de trouver de nouvelles substances suffisamment actives contre les jeunes parasites, plus difficiles à atteindre dans le parenchyme hépatique que les adultes dans les voies biliaires, et à des doses mieux tolérées par les Ruminants domestiques. Deux dérivés iodés de la salicylanilide semblent répondre à ces exigences : le Clioxanide ou ester acétique de 4'-chloro 3,5 diiodosalicylanilide, utilisé, en 1967, et le Rafoxanide ou 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide.

Ce dernier corps a été récemment obtenu (1969) par synthèse, aux Etats-Unis. Il fond à 168-170 °C et se présente sous l'aspect d'une

---

(1) Avec la collaboration technique de Mme D. DESJARDIN et de MM. J. HUBERT et J. POINSSONET.

poudre blanchâtre, cristalline, soluble dans l'acétone et insoluble dans l'eau.



Les premières recherches effectuées, aux Etats-Unis, par H. MROZIK et coll. (1969), par W. C. CAMPBELL et coll. (1969-1970), puis par D. B. ROSS (1970) et J. ARMOUR et J. CORBA (1970), en Angleterre, laissent entendre que ce nouveau dérivé de la salicylanilide pourrait détruire une proportion élevée de *Fascioles* immatures, de 4 à 6 semaines, à des doses uniques, relativement faibles, de 5 à 25 mg/kg, sans inconvénients apparents pour les animaux traités.

Nous avons également étudié ce nouvel anthelminthique pour préciser la valeur de son pouvoir fasciolicide et sa toxicité à l'égard du mouton.

Dans ce travail nous ne rapportons que les résultats concernant son activité à l'égard des formes immatures de *Fasciola hepatica*. Les recherches entreprises ont porté sur 53 moutons vivant soit à la bergerie, soit à la prairie.

Dans la première série d'expériences 35 brebis berrichonnes, âgées de 3 à 11 ans, en bon état, pesant de 44 à 74 kg, consommaient quotidiennement, en stabulation libre permanente (1), une ration composée de 500 g de maïs, 700 g de luzerne et enfin de la paille et de l'eau à volonté.

Chacune d'entre elles reçut par voie orale 350 métacercaires de *Fasciola hepatica*. Le médicament fut administré *per os*, 4 et 6 semaines après l'infestation à deux lots de 15 brebis, à la concentration de 2,5 p. 100 en suspension dans un excipient liquide, sirupeux, coloré en jaune par la Tartrazine. Les 5 sujets infestés, restants, servirent de témoins. Dans chacun de ces lots, les brebis reçurent 3 doses uniques différentes (5-7,5 et 10 mg/kg de principe actif) par groupes de cinq.

Les 35 sujets, c'est-à-dire les 30 traités à des doses et à des époques différentes et les 5 témoins, furent sacrifiés 15 semaines après

(1) Nous remercions très vivement le Professeur LADRAT, de l'Ecole Supérieure Agronomique de Grignon d'avoir bien voulu accepter d'héberger 35 sujets d'expérience dans la bergerie de cet établissement.

l'infestation. Leurs foies prélevés immédiatement après la mort, à l'abattoir, ont été introduits dans un sac de plastique durant le transport au laboratoire. Chaque organe a été exploré minutieusement pour recueillir les Fascioles dont les caractères et la vitalité ont été appréciés dans du liquide de Ringer tiède.

Dans les conditions expérimentales indiquées, les résultats obtenus sont groupés dans les tableaux I et II.

TABLEAU I  
*Lot traité 4 semaines après l'infestation*

Moutons		Doses de principe actif administrées en mg/kg	Nombre de Fascioles recueillies à l'autopsie	Moyennes	Réduction	Pourcentage
N <sup>o</sup>	Poids en kg					
7	57	5	50	47,5	53,7	52,80
12	55		110			
17	62		45			
19	54		18			
33	62		16			
8	56	7,5	4	9	92,2	91,10
11	56		0			
13	55		11			
16	54		13			
18	55		17			
3	58	10	17	8	93,2	92
10	57		15			
15	57		1			
21	59		1			
29	59		6			
4	74	Témoins	69	101,2		
14	56		161			
28	44		38			
31	47		80			
32	48		158			

Dans une deuxième série d'expériences 18 brebis issues de croisement Texel et Avranchin, âgées de 3 à 6 ans, en moyen état d'entretien, pesant de 36 à 60 kg, furent maintenues en permanence à la prairie, sans suppléments alimentaires.

Comme dans l'expérience antérieure, chaque sujet reçut 350 métacercaires par voie orale. Huit semaines après l'infestation sept brebis absorbèrent 5 mg/kg de médicament, 7 autres 7,5 mg/kg et les 4 restantes servirent de témoins. Elles furent toutes sacrifiées 12 semaines après l'infestation et leurs foies ont été prélevés et examinés comme précédemment.

TABLEAU II

*Lot traité 6 semaines après l'infestation*

Moutons		Doses de principe actif administrées en mg.kg	Nombre de Fascioles recueillies à l'autopsie	Moyennes	Réduction	Pourcentage
N°	Poids en kg					
9	56	5	1	11	90,2	89,00
22	54		9			
23	58		18			
24	57		23			
35	64		4			
1	58	7,5	17	8,2	93,0	92,00
2	65		3			
5	53		7			
30	53		14			
34	53		0			
6	56	10	4	2,6	98,6	97,40
20	57		2			
25	53		0			
26	68		4			
27	52		3			
4	74	Témoins	69	101,2		
14	56		161			
28	44		38			
31	47		80			
32	48		158			

Pendant la durée des recherches effectuées du mois d'avril au mois d'octobre 1970, des examens coproscopiques hebdomadaires furent effectués pour contrôler l'apparition d'œufs de Fascioles provenant d'une éventuelle contamination naturelle.

Les résultats obtenus à la fin de cette deuxième expérience sont indiqués dans le tableau III.

Pour mieux apprécier l'action du nouveau douvicide sur les formes immatures en migration, à divers âges, dans le parenchyme hépatique, avant d'atteindre les voies biliaires, tous les parasites recueillis ont été mesurés de façon à les répartir dans quatre catégories, arbitrairement choisies, dans lesquelles ont été classés les parasites entiers de moins de 10 mm (P), compris entre 10 et 15 mm (M), de plus de 15 mm (G) et enfin leurs fragments plus ou moins nets. Les résultats de cet examen sont rassemblés dans les tableaux IV, V et VI.

L'examen des six tableaux dans lesquels sont groupés tous les

TABLEAU III

*Lot traité 8 semaines après l'infestation*

Moutons		Doses de principe actif administrées en mg/kg	Nombre de Fascioles recueillies à l'autopsie	Moyennes	Réduction	Pourcentage
N°	Poids en kg					
195	50	5	31	8,42	104,58	92,54
197	54		0			
198	57		28			
207	36		0			
412	52		0			
413	51		0			
422	59		0			
71	57	7,5	0	0,28	112,72	99,75
204	54		0			
209	51		0			
211	60		1			
490	52		0			
409	52		0			
450	40		1			
201	40	Témoins	131	113		
406	61		163			
411	52		74			
449	51		84			

résultats obtenus concernant l'action du corps étudié, administré à trois doses différentes (5-7,5 et 10 mg/kg) à des moutons renfermant dans leurs foies des Fascioles âgées de 4, 6 et 8 semaines, apporte la preuve de son activité à l'égard des formes immatures plus ou moins développées de *Fasciola hepatica*. Les plus jeunes (4 semaines), de petite taille, en migration dans le parenchyme hépatique sont les moins atteintes et furent retrouvées assez abondantes (48 p. 100) dans les foies des moutons qui ont absorbé la plus faible dose (5 mg/kg) de médicament. Les foies des sujets qui reçurent des doses plus élevées (7,5 et 10 mg/kg) 4, 6 et 8 semaines après l'infestation ne contenaient que peu ou pas de parasites par rapport aux foies des témoins.

Par ailleurs, l'examen des tableaux IV, V et VI dans lesquels est indiqué le nombre de parasites trouvés dans les foies de 17 moutons de la première expérience et dans tous ceux des sujets de la seconde, fait apparaître non seulement la disparition d'un grand nombre de parasites, mais également le ralentissement de la croissance des Fascioles restantes.

TABLEAU IV  
*Lot traité 4 semaines après l'infestation*

Doses en mg/kg	N° des moutons	Taille des Fascioles recueillies				Totaux	Moy.
		frag- ments	P = —10 mm	M = 10 à 15 mm	G = +15 mm		
5	7	1	20	25	4	50	
	17	3	30	6	6	45	
	33	1	6	9	0	16	
	total	5	56	40	10	111	37
7,5	8	0	0	3	1	4	
	13	1	1	8	1	11	
	18	1	12	3	0	16	
	total	2	13	14	2	31	10,30
10	3	0	8	7	2	17	
	10	3	10	0	2	15	
	total	3	18	47	8	32	10,60
Témoins	14	10	71	42	38	161	
	28	7	20	11	0	38	
	total	17	91	53	38	199	99,50

TABLEAU V  
*Lot traité 6 semaines après l'infestation*

Doses en mg/kg	N° des moutons	Taille des Fascioles recueillies				Totaux	Moy.
		frag- ments	P = —10 mm	M = 10 à 15 mm	G = +15 mm		
5	9	0	0	1	0	1	
	22	0	0	5	4	9	
	24	8	8	2	5	23	
	total	8	8	8	9	33	11
7,5	30	1	11	2	0	14	
	34	0	0	0	5	5	
	total	1	11	2	5	19	9,5
10	6	0	0	3	1	4	
	26	0	3	1	0	4	
	total	0	3	4	1	8	4
Témoins	14	10	71	42	38	161	
	28	7	20	11	0	38	
	total	17	91	53	38	199	99,5

TABLEAU VI  
*Lot traité 8 semaines après l'infestation*

Doses en mg/kg	N° des mou- tons	Taille des Fascioles recueillies				Totaux	Moy.
		frag- ments	P = —10 mm	M = 10 à 15 mm	G = + 15 mm		
5	195	4	7	18	2	31	
	197	0	0	0	0	0	
	198	7	13	0	8	28	
	207	0	0	0	0	0	
	412	0	0	0	0	0	
	413	0	0	0	0	0	
	422	0	0	0	0	0	
	total	11	20	18	10	59	8,42
7,5	71	0	0	0	0	0	
	204	0	0	0	0	0	
	209	0	0	0	0	0	
	211	0	1	0	0	1	
	490	0	0	0	0	0	
	409	0	0	0	0	0	
	450	0	0	1	0	1	
	total	0	1	1	0	2	0,28
Témoins	201	40	5	23	63	131	
	406	12	0	91	60	163	
	411	12	1	31	30	74	
	449	8	1	44	31	84	
		72	7	189	184	452	113

## CONCLUSION

Les expériences effectuées sur 53 brebis, infestées artificiellement par 350 métacercaires de *Fasciola hepatica*, pour apprécier l'activité fasciolicide d'un nouvel anthelminthique : le 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide (Rafoxanide), ont donné les pourcentages d'élimination suivants en fonction de trois époques d'intervention (4, 6 et 8 semaines) et de l'unique administration de trois doses différentes :

1° Fascioles âgées de 4 semaines, traitées aux doses de :

5 mg/kg = 52 p. 100  
 7,5 mg/kg = 91 p. 100  
 10 mg/kg = 92 p. 100

**2° Fascioles âgées de 6 semaines, traitées aux doses de :**

5	mg/kg	=	89 p. 100
7,5	mg/kg	=	92 p. 100
10	mg/kg	=	97 p. 100

**3° Fascioles âgées de 8 semaines, traitées aux doses de :**

5	mg/kg	=	92 p. 100
7,5	mg/kg	=	99 p. 100

*Laboratoire de Parasitologie  
Ecole Nationale Vétérinaire,  
94-Alfort*

*Institut National de la Recherche  
Agronomique Service  
d'Expérimentation et d'Infor-  
mation 76-Rouen*

**BIBLIOGRAPHIE**

- MROZIK (H.) et coll. — A new agent for the Treatment of Liver Fluke Infection (Fascioliasis). *Experientia*, 1969, 25, 883.
- CAMPBELL (W. C.), OSTLIND (D. A.), RIEK (R. F.) et YAKSTIS (J. J.). — New agent for Treatment of Fascioliasis. *Am. Soc. Parasit.*, nov. 3-7, 1969, p. 66.
- CAMPBELL (W. C.), OSTLIND (D. A.) et YAKSTIS (J. J.). — The efficacy of 3,5-diiodo-3'-chloro-4'-(p-chlorophénoxy)-salicylanilide against immature *Fasciola hepatica* in sheep. *Res. Vet. Sc.*, janv. 1970, II : 99-100.
- ROSS (D. B.). — Treatment of Experimental *Fasciola hepatica* infection of sheep with Rafoxanide. *The Vet. Rec.*, 1970, p. 110.
- ARMOUR (J.) et CORBA (J.). — The anthelmintic activity of Rafoxanide against immature *Fasciola hepatica* in sheep. *The Vet. Rec.*, 1970, p. 213.
-